



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
1.lékařská fakulta
III. INTERNÍ KLINIKA

Přednosta Prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA

U Nemocnice 1
pošt. příhr. č. 61
128 08 Praha 2

Tel.:+420 224962922
Fax:+420 224919780

Oponentský posudek

Disertační práce MUDr. Lenky Eremiášové: **Studium nových rizikových faktorů**

kardiovaskulárních onemocnění

Školitel: doc. MUDr. Vilém Danzig, Ph.D.

Konzultant: prof. MUDr. Libor Vítek, Ph.D., MBA

Doktorandka se ve své práci hodnotila koncentrace plazmatického bilirubinu v několika kohortách a současně sledovala frekvenci výskytu mutací v genu UGT1A1 kauzálně asociovaných s manifestací Gilbertova syndromu. Výzkumná práce zahrnovala také hodnocení vztahu koncentrací kyseliny močové a kardiovaskulárního rizika.

První část práce sledovala koncentrací bilirubinu v běžné české populaci s využitím 1% náhodně vybraného vzorku české populace ze studie MONICA. Současně byla hodnocena prevalence Gilbertova syndromu. Ve sledované kohortě osob byla provedena genotypizace genu UGT1A1 řídícího biotransformaci bilirubinu v játrech a posouzena asociace jednotlivých genových polymorfismů se základními rizikovými faktory aterosklerózy. Současně byla zjištěna vysoká prevalence elevací enzymů jaterního souboru. Koncentrace bilirubinu byly hodnoceny u skupiny pacientů s akutním koronárním syndromem, které byly významně nižší v porovnání s běžnou populací.

V druhé kohortě osob vyšetřených v rámci epidemiologické studie HAPIEE byl zkoumán vztah plazmatických koncentrací bilirubinu a jednotlivých variant polymorfismů genu UGT1A1 na celkovou a kardiovaskulární mortalitu. Z výsledků vyplývá, že plazmatické koncentrace bilirubinu jsou významně asociovány zejména s celkovou a nádorovou mortalitou., avšak nebyl zjištěn vztah k úmrtnosti na onemocnění oběhového systému.

V třetí části práce autorka komentuje analýzu vztahu mezi plazmatickými koncentracemi kyseliny močové a kardiovaskulárním rizikem, který byl hodnocen ve dvou kohortách populačního průřezového šetření post-MONICA. Autorka popisuje významnou asociaci hyperurikemie a kardiovaskulárního rizika zejména u ženského pohlaví.



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
1.lékařská fakulta
III. INTERNÍ KLINIKA

Přednosta Prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA

U Nemocnice 1
pošt. příhr. č. 61
128 08 Praha 2

Tel.:+420 224962922
Fax:+420 224919780

Po formální stránce je hodnocená práce zpracována podle požadavků kladených na dizertační práce a splňuje všechna formální kritéria. Členění i rozsah jednotlivých kapitol jsou správné a adekvátní. Celkově je text dobře zpracován, snadno se v něm lze orientovat, za zvláště zdařilé z tohoto hlediska považuji sekce úvodu díky jejich systematickému zpracování. Metodická část je zpracována přehledně. Cíle práce jsou formulovány jasně. Zvolené metody byly správně vybrány k jejich dosažení. Použitá literatura je extenzivní, aktuální a adekvátní. Za hlavní přednosti hodnocené práce považuji jasnou formulaci cílů práce a navržení a provedení experimentální části k jejímu ověření. Byly využity rozsáhlé soubory shromážděné v populačních studiích a výsledky tak jsou reprezentativní. Zvolené téma je velmi aktuální a relevantní a vhodně rozšiřuje dostupné údaje v rámci sledované problematiky. Zjištění průměrných populačních hladin bilirubinu v séru stejně jako prevalence Gilbertova syndromu v české populaci lze považovat za prioritní pozorování s praktickými implikacemi (změna referenčních rozmezí pro bilirubin). Rovněž pozorování významného vztahu hyperurikemie ke strmému nárůstu kardiovaskulárního rizika u žen může být použito v klinické praxi pro zpřesnění odhadu rizika aterosklerotických cévních komplikací. Výsledky práce byly publikovány v řadě časopiseckých pracích v domácím i zahraničním písemnictví a prezentovány v rámci mnoha odborných kongresů a konferencí. Publikační aktivita autorky je dostatečná a splňuje požadavky kladené na Ph.D. kandidáty.

Doktorandce bych položil následující otázky.

1. Vyšší koncentrace bilirubinu jsou spojeny s příznivým ovlivněním prognózy pouze v případě, že nejsou provázeny elevací enzymů jaterního souboru (a hyperbilirubinemie je tedy znakem jaterního postižení). Mizí ochranný efekt hyperbilirubinemie u osob s Gilbertovým syndromem (gilbertovskou mutací genu UGT1A1) a současnou elevací transamináz či GGT?
2. Hladiny bilirubinu se zdají být negativně ovlivněny řadou metabolicky nepříznivých situací, např. vzestupem hmotnosti. Jaký je vztah bilirubinu k distribuci tělesného



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
1.lékařská fakulta
III. INTERNÍ KLINIKA

Přednosta Prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA

U Nemocnice 1
pošt. příhr. č. 61
128 08 Praha 2

Tel.:+420 224962922
Fax:+420 224919780

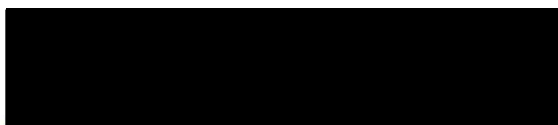
tuku? Byla pozorována těsnější asociace poklesu bilirubinu u osob s abdominální adipozitou? Nebylo by vhodnější do modelů zařadit také obvod pasu?

3. V modelech stanovujících riziko úmrtnosti z různých příčin byl patrný pokles OR již od koncentrace bilirubinu 10-17 umol/l, tedy v nižším než „gilbertovském rozmezí“. Jaké hodnoty bilirubinemie považuje autorka za rizikové z hlediska mortalitních ukazatelů?

Celkové hodnocení:

Disertační práce MUDr. Lenky Eremiášové splňuje formální i věcné podmínky doktorandské disertační práce a lze ji doporučit k obhajobě.

Autorka splňuje i další kritéria pro udělení vědeckého titulu „Philosophiae Doctor (Ph.D.)“.



Prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

V Praze 17. června 2021

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha